

Ю.Д. Удалов<sup>1</sup>, А.С. Самойлов<sup>2</sup>, Л.А. Данилова<sup>1</sup>, Е.Л. Слобина<sup>1</sup>, Е.М. Степанюченко<sup>1</sup>,  
И.А. Богомолова<sup>1</sup>, Н.В. Кашенцева<sup>1</sup>, В.А. Киселев<sup>1</sup>, А.А. Ванчугов<sup>1</sup>,  
В.А. Андреев<sup>1</sup>, Е.А. Степанов<sup>1</sup>

## СОВРЕМЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО С ВНУТРИМОЗГОВЫМИ МЕТАСТАЗАМИ И МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ, ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ СРЕДОСТЕНИЯ, КОСТЕЙ СКЕЛЕТА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

<sup>1</sup> Федеральный высокотехнологический центр медицинской радиологии ФМБА России, Дмитровград.

<sup>1</sup> Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Людмила Алексеевна Данилова, daniloval@fvcmr.fmba.ru

### РЕФЕРАТ

**Введение:** Рассмотрены современные методы лечения немелкоклеточного рака лёгкого с множественными синхронными метастазами в головном мозге, печени, лимфатических узлах средостения, костях скелета. Обсуждается клинический случай современного эффективного лечения и длительного наблюдения пациентки с распространенным немелкоклеточным раком лёгкого и экстра- и интракраниальным метастазированием.

**Цель:** Оценка современных методов специальной противоопухолевой терапии и их применение в клинической практике лечения метастатического немелкоклеточного рака лёгкого.

**Материал и методы:** Рассматриваются и использованы современные методы протонной и фотонной лучевой терапии, таргетной терапии.

**Результаты:** Применение современных методов специальной противоопухолевой терапии повысило общую и безрецидивную выживаемость пациентов с множественными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого в головном мозге, печени, лимфатических узлах средостения, костях скелета, позволяя уменьшить необходимость дополнительных вмешательств. Подтверждением этого является длительное наблюдение после проведенного современного эффективного противоопухолевого лечения за пациенткой с распространенным немелкоклеточным раком лёгкого и синхронным прогрессированием в виде экстра- и интракраниального метастазирования. Пациентка жива более 2 лет с момента прогрессирования при ожидаемой продолжительности жизни 4–5 мес.

**Выводы:** Современные методы специальной противоопухолевой терапии позволяют повысить выживаемость пациентов с множественными синхронными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого в головном мозге, печени, лимфатических узлах средостения, костях скелета без существенного ухудшения качества их жизни.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого, интракраниальные метастазы, экстракраниальные метастазы, таргетная терапия, протонная и фотонная лучевая терапия

**Для цитирования:** Удалов Ю.Д., Самойлов А.С., Данилова Л.А., Слобина Е.Л., Степанюченко Е.М.,

Богомолова И.А., Кашенцева Н.В., Киселев В.А., Ванчугов А.А., Андреев В.А., Степанов Е.А. Современное лечение немелкоклеточного рака лёгкого с внутримозговыми метастазами и метастатическим поражением печени, лимфатических узлов средостения, костей скелета. Клиническое наблюдение // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2021. Т.66. №3. С. 82–87.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-82-87

### Введение

Внутримозговые метастазы относятся к наиболее часто встречающимся интракраниальным злокачественным опухолям взрослого населения. В Российской Федерации практически отсутствуют статистические данные по выявляемости метастатического поражения головного мозга у пациентов онкологического профиля. В США, по данным разных авторов, выявляется от 98 тыс. до 170 тыс. новых случаев метастатического поражения головного мозга в год [1–4]. По данным аутопсий умерших онкологических пациентов, большинство метастатических очагов в головном мозге имеют округлую форму, хорошо отделены от окружающих их тканей и структур мозга, но на микроскопическом уровне в большинстве случаев характеризуются инфильтративным ростом [2].

Несмотря на определенные успехи лечения больных с метастазами злокачественных опухолей в головном мозге, в течение последнего десятилетия отдаленные результаты лечения таких пациентов остаются неудовлетворительными.

Одна из первых прогностических классификаций американских коллег из The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), 1997, распределила всех пациентов с внутримозговыми метастазами на три класса в зависимости

от прогностических факторов опухолевого процесса, а именно: возраста пациента, общего состояния (индекс) по шкале Карновского (ИК), контроля над первичным опухолевым очагом, отсутствия экстракраниальных метастазов (Recursive partitioning analysis of prognostic factors (RPA)) [4], табл. 1.

После выявления метастатического поражения головного мозга медиана выживаемости больных в зависимости от RPA-класса, по данным авторов, составляет: без лечения – в среднем 1 мес, при добавлении кортикостероидов – 2 мес, после краниального облучения всего головного мозга – 2–7 мес, при использовании стереотаксической радиохирургии (СРХ) – 5,5–14 мес, при

Таблица 1

RPA-классы по классификации RTOG (1997) [4]  
RPA-classes according to the RTOG classification (1997) [4]

RPA-классы	Клиническая характеристика RPA-класса
Класс I	Возраст < 65 лет, ИК ≥ 70, контроль первичной опухоли, отсутствие экстракраниальных метастазов
Класс II	Все остальные пациенты, не вошедшие в классы I или III
Класс III	ИК < 70

использовании хирургии или СРХ в сочетании с краниальной лучевой терапией всего головного мозга (КЛТ) – 6–15 мес (табл. 2) [3, 4].

Классификация Weltman E. et al (2000) также выделяет три класса пациентов с интракраниальными метастазами согласно следующим прогностическим факторам: возраст пациента, общее состояние (индекс) по шкале Карновского, состояние метастатического процесса, объем наибольшего метастатического очага, количество очагов метастатического поражения [5].

Согласно более поздней классификации Sperduto P. et al (2008), к независимым факторам прогноза при метастатическом поражении головного мозга относятся: возраст пациента, общее состояние (индекс) по шкале Карновского, количество интракраниальных метастатических очагов, наличие либо отсутствие экстракраниального метастатического поражения. В соответствии с этой классификацией пациенты также делятся на три группы в зависимости от совокупности выше обозначенных прогностических факторов [6].

Рак лёгкого остается основной проблемой онкологии, составляет около 13 % от всех злокачественных новообразований у взрослых, причем заболеваемость раком лёгких за последние десятилетия продолжает неуклонно увеличиваться [5]. Высокой остается и смертность от рака лёгких (48,4 %). В индустриально развитых странах одна пятая всех смертей от рака среди женщин и одна треть смертей среди мужчин обусловлены именно этим заболеванием. В структуре смертности мужского населения от онкологических заболеваний в Российской Федерации рак легкого находится на первом месте, составляя 26,5 %, у женщин – на четвертом месте, составляя 6,8 % [5]. Несмотря на возросший уровень и совершенствование хирургической техники, улучшение предоперационной функциональной диагностики, анестезиологического пособия, пред- и послеоперационной интенсивной терапии, из общего числа больных раком легкого хирургическому лечению подвергаются не более 20–25 % пациентов, а резектабельность опухолевого процесса при этом составляет не более 15 %. В этих условиях особое значение приобретает лучевая терапия, применяемая в качестве основного метода лечения рака лёгких у 50–80 % больных.

Среди всех солидных опухолей рак лёгкого стоит на одном из первых мест по метастазированию в головной мозг. Так, в различных клинических сериях больных раком лёгкого показано, что прижизненно на момент постановки первичного диагноза интракраниальные метастазы диагностируются до 7–10 % случаев, и у 20–40 % пациентов в процессе болезни появляются метастазы в головном мозге, по данным аутопсии – до 75 % метастазов определяется макроскопически и в виде микрометастазов [1, 8]. Неврологические осложнения при внутримозговых метастазах являются наиболее частой причиной смерти больных раком

лёгкого [9]. Течение заболевания при метастатическом поражении головного мозга чаще всего острое с быстрым возникновением и нарастанием симптомокомплекса поражения структур головного мозга, что характерно для инсультподобного варианта развития опухолей головного мозга. Интракраниальные метастазы рака лёгкого являются относительно радиорезистентными опухолями при классическом режиме фракционирования дозы лучевой терапии [10].

Выбор хирургического лечения интракраниальных метастазов рака лёгкого среди всех методов локального контроля показан при наличии масс-эффекта с перифокальным отёком, стремительно нарастающей неврологической симптоматики, кровоизлияния в опухоль, необходимости гистологической верификации или при размерах очага более 3 см [11]. В остальных случаях, особенно при множественном поражении, предпочтительно проведение стереотаксического облучения метастатических очагов. При этом выбор тактики лечения определяется в каждом клиническом случае индивидуально, часто с использованием системной терапии.

Перестройку гена киназы анапластической лимфомы (ALK) выявляют при мелкоклеточном раке лёгкого по данным различных авторов от 3 до 7 % случаев. Наиболее часто ALK-транслокация встречается при железистой форме рака лёгкого. Как правило, такая опухоль не содержит мутаций в генах EGFR и KRAS. Наиболее эффективным методом лечения пациентов с транслокацией ALK является применение таргетных препаратов – ингибиторов ALK.

Все вышеизложенное приводит к необходимости поиска новых методик специального противоопухолевого лечения, которые могут улучшить результаты лечения данной особой категории онкологических пациентов без ухудшения качества их жизни.

Целью исследования является представление современных методов противоопухолевого лечения метастатического мелкоклеточного рака лёгкого и их применение в клинической практике на примере собственного опыта использования комбинации различных методов современного противоопухолевого лечения.

### Материал и методы

Система протонной лучевой терапии ProteusPlus235, установленная в протонном центре ФВЦМР ФМБА России в г. Димитровграде, поддерживает самую современную методику протонного облучения – сканирование тонким пучком (Pencil Beam Scanning). Циклотрон C235-V3 IBA генерирует пучок протонов с постоянной энергией 235 МэВ.

Методика сканирующего пучка обеспечивает реализацию технологии протонной терапии с модулированной интенсивностью – IMPT (Intensity-Modulated Proton Therapy), позволяя облучать опухоли сложной формы, не повреждая близко расположенные жизненно важные органы [12]. Способ доставки дозы при реализации IMPT – «перекрашивание» слоев – гарантирует точное облучение даже для подвижных мишеней.

Методика оптимизации дозы IMPT для протонной терапии — это то же самое, что IMRT для традиционной фотонной терапии – лечение, которое по своему распределению поглощенной дозы более точно соответствует целевому лечебному объему опухоли, при этом максимально минимизируя дозы облучения терапии окружающих опухоль нормальных структур и органов.

Планирование протонной лучевой терапии выполнялось на планирующей системе XIO, для облучения метастатического очага в печени также использовалась система синхронизации с дыханием SDX (Dyn'R).

Таблица 2

**RPA-классы по классификации RTOG (1997) [4]  
RPA-classes according to the RTOG classification (1997) [4]**

Вид лечения	Количество пациентов	Медиана выживаемости (месяцы)		
		Класс 1	Класс 2	Класс 3
КЛТ	1176	7,1	4,2	2,3
СРХ	268	14	8,2	5,3
СРХ+КЛТ	301	15,2	7	5,5
Нейрохирургия+ КЛТ	125	14,8	9,9	6,0

На рис. 1 и 2 представлены распределения доз для лечения метастазов в печени и головном мозге при полученной пациенткой 3. протонной терапии.

Планирование фотонной лучевой терапии для первичной опухоли правого лёгкого выполнялось на планирующей системе Eclipse. Лечение производилось в режиме оптимизации дозы 3D конформной лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT) на линейном ускорителе Clinac 2300 с использованием системы синхро-

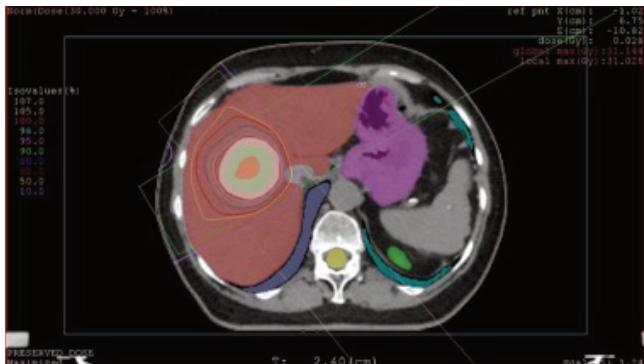


Рис. 1. Планирование протонной лучевой терапии метастатического очага в правой доле печени с СОД 30 изоГр за 5 фракций

Fig. 1. Planning proton radiation therapy of a metastatic focus in the right lobe of the liver with for total dose 30 isoGy in 5 fractions

низации с дыханием (Gating). На рис. 3а, 3б, 3в в разных плоскостях представлено распределение доз при лечении первичной опухоли лёгкого (немелкоклеточный рак) при полученной пациенткой 3. фотонной терапии с СОД 50 Гр и РОД 2 Гр.

В табл. 3 приведены интегральные дозы на критические органы, получившие ненулевую дозу в результате пройденного лечения пациенткой 3. от всех видов лучевого воздействия.

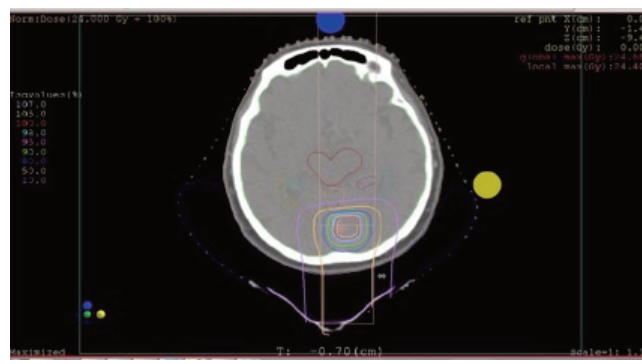


Рис. 2. Планирование протонной лучевой терапии метастатического очага в головном мозге с СОД 24 изоГр за 3 фракции

Fig. 2. Planning of proton radiation therapy of a metastatic focus in the brain with for total dose 24 isoGy in 3 fractions

Специальное противоопухолевое лечение пациентки с множественными синхронными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого в головном мозге, печени, лимфатических узлах средостения, костях скелета, включая проведение протонной лучевой терапии, проводилось в рамках протоколов клинической апробации, разработанных сотрудниками ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва.

Таблица 3

**Интегральные дозы на критические органы, полученные от всех видов лучевого воздействия**  
**Integral doses to critical organs, obtained from all types of radiation exposure**

Критический орган	Объем, см <sup>3</sup>	D <sub>min</sub> , Гр	D <sub>max</sub> , Гр	D <sub>mean</sub> , Гр
Желудок	229,96	0	0,011	0
Спинальный мозг	47,3	0,013	11,599	1,735
Двенадцатиперстная кишка	37,05	0	0,264	0,011
Почка_справа	108,35	0	0,143	0,011
Легкое_слева	1898,1	0,048	17,601	1,591
Легкое_справа	2317,3	0,045	79,75	7,198
Оба легких	4215,61	0,041	53,033	4,327
Сердце	617,3	0,062	61,452	3,42
Печень	1065,35	0	34,254	8,019
Головной мозг	1090,6	0	22,45	1,44
Мозжечок	100,65	0	20,68	1,17
Субвентрикулярная зона L	9,54	0	19,52	1,24
Субвентрикулярная зона R	9,01	0	6,12	0,15
Гиппокамп L	1,64	0	0,16	0
Гиппокамп R	2	0	0,009	0
Щитовидная железа	9,38	0	0,2	0,137

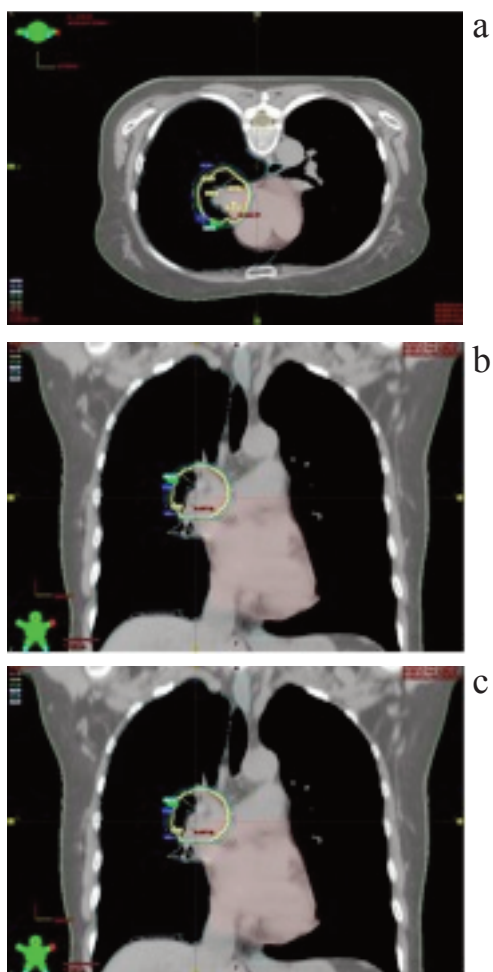


Рис. 3 Планирование фотонной лучевой терапии первичного очага в лёгком с СОД 50 Гр за 25 фракций

а – аксиальная плоскость; б – фронтальная плоскость; в – сагиттальная плоскость

Fig. 3 Planning of photon radiation therapy of the primary focus in the lung for total dose 50 Gy in 25 fractions

а – axial plane; б – frontal plane; в – sagittal plane



**Результаты**

Пациентка З., 65 лет.

Считает себя больной с июня 2019 г., когда появился кашель с прожилками крови. При видеобронхоскопии от 05.11.19 выявлен периферический рак средней доли справа с цетрализацией. По данным гистологического исследования, в присланных биоптатах стенок бронхов под неизменным респираторным эпителием рост низкодифференцированного немелкоклеточного рака. ИГХ: ТТФ-1, ЦКР №7 – позитив опухоли, р63 – негатив. В крайне скудном материале картина аденокарциномы легкого. По данным МРТ головного мозга с контрастным усилением: в левой затылочной области субкортикально, определяется единичное объёмное образование, с нечеткими, неровными контурами, неоднородной структуры с выраженной зоной перифокального отека, размером 1,1×0,9×1,0 см. МРТ-картина образования левой затылочной области метастатического характера. КТ органов грудной клетки с контрастным усилением: рак правого легкого. Метастазы в лимфатические узлы средостения, печень, кости скелета. Хронический холецистит.

Проведено молекулярно-генетическое исследование опухоли с целью определения активирующих мутаций в генах ALK, ROS-1, EGFR, экспрессии PD-L1, BRCA1/2 (ввиду отягощённого анамнеза – наличия онкопатологии у близких родственников). Мутация в гене EGFR, ROS-1 не обнаружена. Обнаружена выраженная диффузная гранулярная цитоплазматическая экспрессия ALK.

Таким образом, был установлен диагноз диссеминированного ALK-позитивного рака нижней доли правого легкого с поражением медиастинальных лимфатических узлов, печени, головного мозга, костей скелета. Начато специальное противоопухолевое лечение.

I этап лечения – в ноябре–декабре 2019 г. проведена протонная терапия метастатического очага в головном мозге.

Учитывая биологические особенности опухоли (ALK-положительная опухоль лёгкого) и зоны метастатического поражения, пациентке одновременно с лучевой терапией с 20.12.19 начата таргетная терапия церитинибом 450 мг в сутки внутрь, который является высокоэффективным мощным ингибитором киназы анапластической лимфомы (ALK) второго поколения. Лечение перенесла удовлетворительно. На фоне лечения зарегистрирована положительная динамика.

При контрольном обследовании через 2 мес после начала лечения на КТ органов грудной клетки, брюшной полости с КУ зарегистрирован частичный ответ: в средней доле легкого справа определяется участок пневмофиброза линейной формы 64×12мм. В сегменте S8 печени – гиподенсное округлое образование с нечеткими контурами 21×24мм накапливает контраст (ранее размером с 36×39мм). В теле Th<sub>11</sub> – очаг патологического остеосклероза 5мм, в теле Th<sub>10</sub> – до 3мм, в теле Th<sub>7</sub> – 5мм, в теле Th<sub>6</sub> – до 9мм, в теле Th<sub>5</sub> – до 6мм, в теле Th<sub>1</sub> – до 2мм. Заключение: КТ-признаки рака правого легкого, состояние после лекарственной терапии. Метастазы в лимфатические узлы средостения, печень, кости скелета. Хронический холецистит. Положительная динамика. При КТ головного мозга 17.02.2020: данных за очаговую патологию не выявлено. В сравнении с МРТ от 16.11.2019 – положительная динамика.

С учетом частичного ответа по метастатическому очагу в печени, с целью достижения локального контроля было решено провести локальное облучение очага в печени методом стереотаксической протонной лучевой терапии.

III этап лечения – на фоне продолжения таргетной терапии церитинибом проведена протонная терапия очага в печени с СОД 30 изоГр.

После завершения лечения по данным контрольного обследования при ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ от 16.06.2020 признаков метаболически активных очагов неопластического характера не выявлено (рис. 4).

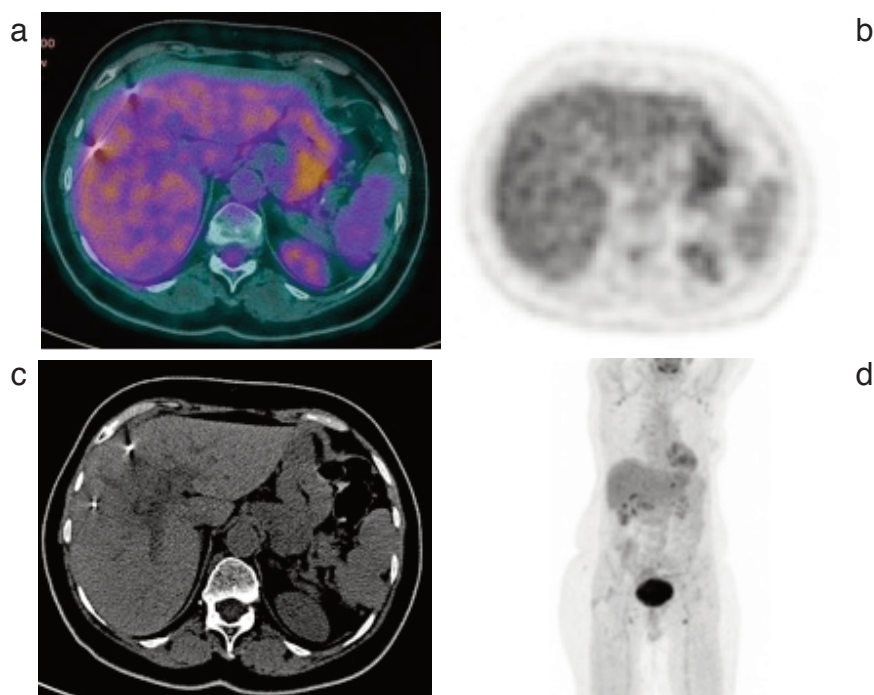


Рис. 4. ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ (16.06.2020). Определяются рентген-контрастные метки в печени, используемые при протонной терапии с синхронизацией с дыханием, в правой доле гиподенсная зона размером около 6,5 см без видимого повышенного накопления РФП. Состояние после протонной терапии опухолевого очага правой доли печени. Очагов патологической гиперфиксации РФП и патологических образований в легких/средостении не выявлено. а – ПЭТ/КТ-изображение; б – ПЭТ-изображение; в – КТ изображение; д – корональное ПЭТ-изображение  
 Fig. 4. PET/CT with <sup>18</sup>F-FDG (16.06.2020). X-ray contrast marks in the liver, used in proton therapy with synchronized respiration, are determined, in the right lobe there is a hypodense zone about 6.5 cm in size without a visible increased accumulation of RFP. Condition after proton therapy of the tumor focus of the right lobe of the liver. There were no foci of pathological hyperfixation of RFP and pathological formations in the lungs / mediastinum  
 a – PET / CT image; b – PET image; c – CT image; d – coronal PET image

IV этап лечения – на фоне продолжения таргетной терапии проведена дистанционная фотонная лучевая терапия опухоли правого лёгкого с СОД 50 Гр в классическом режиме фракционирования дозы с РОД 2 Гр.

В условиях дневного стационара пациентка продолжала получать таргетную терапию церитинибом.

При контрольном обследовании по данным КТ органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства от 22.12.2020: образование нижней доли левого легкого не определяется. Фиброзные поствоспалительные изменения в S4 правого легкого. Рентгено-контрастные метки печени. Единичный рентгено-контрастный конкремент правой почки. В сравнении с исследованием от 12.06.2020 г. – КТ-картина стабилизации процесса.

В настоящее время пациентка продолжает таргетную терапию церитинибом (январь 2021 г.) без признаков прогрессирования и нежелательных явлений лечения. Сохраняет социальную и физическую активность.

### Заключение

Пациенты с множественными синхронными метастазами немелкоклеточного рака лёгкого в головном мозге, печени, лимфатических узлах средостения, костях скелета представляют отдельную группу пациентов с плохим клиническим прогнозом и небольшой ожидаемой продолжительностью жизни. Внедрение в клиническую

практику новых современных методов противоопухолевого лечения может улучшить выживаемость у больных данной категории без ухудшения качества их жизни.

С 2019 г. в России (г. Димитровград) на базе ФВЦМР ФМБА России (Центр) начал свою работу уникальный комплекс протонной терапии с лечебной мощностью до 1200 пациентов в год. И в настоящее время в Центре ведется работа по созданию первого в России регистра пациентов, получавших протонную терапию по поводу онкологических заболеваний в системе ФМБА России. Результатом этой работы станет создание комплекса методов и алгоритмов для программной платформы интеллектуального анализа результатов протонно-захватной терапии, (ПЗТ) для совершенствования методик лечения онкологических заболеваний и клинического применения путем прогнозирования для пациентов рисков как от заболевания, так и после проведенного лечения.

Накопление клинического опыта с анализом и обобщением данных создаваемого выше обозначенного регистра будет способствовать оптимизации подходов в комбинированном лечении метастатического немелкоклеточного рака лёгкого. Селективное применение высокоточной протонной терапии и индивидуальный подбор таргетных препаратов и других препаратов медикаментозной терапии будут нацелены на обеспечение локального контроля над первичной опухолью и метастатическими очагами с сохранением качества жизни таких пациентов.

## Modern Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Intracerebral Metastases and Extracranial Metastatic Affection of Liver, Mediastinal Lymph Nodes, Skeletal Bones. Clinical Observation

Yu.D. Udalov<sup>1</sup>, A.S. Samoylov<sup>2</sup>, L.A. Danilova<sup>1</sup>, E.L. Slobina<sup>1</sup>, E.M. Stepanyuchenko<sup>1</sup>,  
I.A. Bogomolova<sup>1</sup>, N.V. Kashentseva<sup>1</sup>, V.A. Kiselev<sup>1</sup>, A.A. Vanchugov<sup>1</sup>,  
V.A. Andreev<sup>1</sup>, E.A. Stepanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal High-Technology Centre for Medical Radiology, Dimitrovgrad, Russia

<sup>2</sup>A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Contact person: Ludmila Alekseevna Danilova: daniloval@fvcmrmba.ru

### ABSTRACT

**Introduction:** The article covers issues related to modern methods of treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) with multiple synchronous metastases in brain, liver, mediastinal lymph nodes, skeletal bones and describes a clinical case of modern effective treatment and long-term follow-up of a patient with advanced NSCLC and extra- and intracranial metastatic spread.

**Purpose:** Evaluation of modern methods of special antitumor treatment and their application in clinical practice for the treatment of metastatic NSCLC.

**Material and methods:** Modern methods of proton and photon radiation therapy, targeted therapy are considered.

**Results:** The use of modern methods of special antitumor therapy has increased the overall and relapse-free survival rate of patients with multiple metastases of NSCLC in brain, liver, mediastinal lymph nodes, skeletal bones reducing the need for additional interventions. This is confirmed by a long-term follow-up after modern effective antitumor treatment of a patient with advanced NSCLC and synchronous progression in the form of extra- and intracranial metastatic spread. The patient has been alive for more than 2 years from the moment of progression with an estimated life expectancy of 4–5 months.

**Conclusion:** Modern methods of special antitumor therapy can increase the survival rate of patients with multiple synchronous NSCLC metastases in brain, liver, mediastinal lymph nodes, skeletal bones without significant deterioration in their quality of life.

**Key words:** non-small cell lung cancer, intracerebral (intracranial) metastases, extracranial metastases, targeted therapy, proton and photon radiation therapy

**For citation:** Udalov YuD, Samoylov AS, Danilova LA, Slobina EL, Stepanyuchenko EM, Bogomolova IA, Kashentseva NV, Kiselev VA, Vanchugov AA, Andreev VA, Stepanov EA. Modern Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with Intracerebral Metastases and Extracranial Metastatic Affection of Liver, Mediastinal Lymph Nodes, Skeletal Bones. Clinical Observation. Medical Radiology and Radiation Safety. 2021;66(3):82-87.

DOI: 10.12737/1024-6177-2021-66-3-82-87

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wen PY, et al. In De Vita VT Jr, et al. (eds) *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 2005. P.2656-70.
2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, et al. *Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. P. 2323-98.
3. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly Selected Patients with Multiple Brain Metastases May Benefit From Aggressive Treatment of Their Intracranial Disease // *J Neurooncol*. 2003. Jan. V.61, No.1. P.73-80. DOI: 10.1023/a:1021262218151.
4. Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al. Recursive Partitioning Analysis (RPA) of Prognostic Factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Brain Metastases Trials // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997. Mar.1. V.37, No.4. P.745-51. DOI: 10.1016/j.ctrv.2004.05.001.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2020. 239 с.
6. Weltman E, Salvajoli J, Brandt R, et al. Radiosurgery for Brain Metastases: a Score Index for Predicting Prognosis // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000. V.46, P.1155-61. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00549-0.
7. Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, et al. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: an Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008. V.70. P.510-14. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
8. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A et al. Non-small Cell Lung Cancer with Single Brain Metastasis: the Role of Surgical Treatment // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001. August. V.20, No.2. P.361-66, DOI:10.1016/S1010-7940(01)00744-8.
9. Barton R. Inoperable Brain Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer: What Part Does Whole Brain Radiotherapy Play in standard Treatment? 2007. DOI:org/10.1136/thx.2007.086215.
10. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. NCCN Guidelines // *J Natl Compr Canc Netw*. 2020. Sep 11. Version 3.
11. Antuña AR, Vega MA, Sanchez CR, Fernandez VM Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors in Patients with Surgical Resection // *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018. Mar. V.79, No.2. P.101-7. DOI: 10.1055/s-0037-1601874.
12. Климанов В.А., Самойлов А.С., Удалов Ю.Д., Гаджинов А.Э., Пешкин Я.А. Физика планирования протонной лучевой терапии // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019. Т. 64. № 2. С.23-32.

## REFERENCES

1. Wen PY, et al. in De Vita VT Jr, et al. (eds.) *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 2005:2656-70.
2. Larson D, Rubenstein JM, McDermott, et al. *Treatment of Metastatic Cancer: Cancer Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 2323-98.
3. Pollock BE, Brown PD, Foote RL, et al. Properly Selected Patients with Multiple Brain Metastases May Benefit From Aggressive Treatment of Their Intracranial Disease. *J Neurooncol*. 2003;Jan;61;1:73-80. DOI: 10.1023/a:1021262218151.
4. Gaspar L, Scott C, Rotman M et al. Recursive Partitioning Analysis (RPA) of Prognostic Factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Brain Metastases Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Mar.1;37(4):745-51. DOI: 10.1016/j.ctrv.2004.05.001.
5. Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO. The state of Cancer Care for the Population of Russia in 2019. Moscow, P.A.Herzen MNIIOI Publ., 2020. 239 p. (In Russian).
6. Weltman E, Salvajoli J., Brandt R, et al. Radiosurgery for Brain Metastases: a Score Index for Predicting Prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:1155-61. DOI: 10.1016/S0360-3016(99)00549-0.
7. Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, et al. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients with Brain Metastases: an Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:510-14. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
8. Granone P, Margaritora S, D'Andrilli A, et al. Non-small Cell Lung Cancer with Single Brain Metastasis: the Role of Surgical Treatment. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2001 August;20(2):361-66. DOI:10.1016/S1010-7940(01)00744-8.
9. Barton R. Inoperable Brain Metastases From Non-Small Cell Lung Cancer: What Part Does Whole Brain Radiotherapy Play in Standard Treatment? 2007. DOI:org/10.1136/thx.2007.086215.
10. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers. NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020. Sep 11. Version 3.
11. Antuña AR, Vega MA, Sanchez CR, Fernandez VM. Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Cancer: Prognostic Factors in Patients with Surgical Resection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2018;Mar;79;2:101-7. DOI: 10.1055/s-0037-1601874.
12. Klimanov VA, Samoylov AS, Gadzhinov AE, Peshkin YaA. Physics of Proton Therapy Treatment Planning. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2019;64(2):23-32. DOI: 10.12737/article\_5ca5e2677a1a06.60363700.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.  
**Участие авторов.** Статья подготовлена с равным участием авторов.  
**Поступила:** 23.12.2020. **Принята к публикации:** 20.01.2021.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.  
**Financing.** The study had no sponsorship.  
**Contribution.** Article was prepared with equal participation of the authors.  
**Article received:** 23.12.2020. **Accepted for publication:** 20.01.2021.